

ORACIÓN MAESTROS DE LA
CIRUGÍA COLOMBIANA

Doctor ALFONSO LATIFF

La medicina en la próxima centuria

1987

Presentador del orador

Doctor HERNANDO ABAÚNZA

La medicina en la próxima centuria

Doctor ALFONSO LATIFF

A medida que se aproxima el siglo XXI, la ciencia biomédica se encuentra en la frontera de una nueva era. La investigación médica está en el umbral de muchos recientes y útiles descubrimientos. Está adquiriendo nuevos conocimientos y explorando técnicas que para el año 2000 y más allá, cambiarán la manera de prevenir defectos y tratar la enfermedad.

Una entrevista a 227 líderes en investigación científica incluyó destacados investigadores en los campos del cáncer, afección cardiovascular, desórdenes del sistema nervioso central, enfermedades infecciosas, bio-tecnología, nutrición, implantes médicos.

Esta entrevista fue realizada por Louis Harris y asociados como parte de un estudio comisionado por Bristol Myers, para examinar las prioridades y las áreas prometedoras en el área de investigación médica en la nueva centuria.

Dicha investigación ha sido diseñada para dar a los expertos, planeadores de las políticas de salud y al público en general, una mejor información sobre lo que el futuro nos reserva.

Muestra también la interrelación de varias áreas de investigación y proporciona una cierta excitación que experimentan muchos científicos sobre los beneficios que ellos esperan de su trabajo de investigación.

Esta revisión sugiere que los médicos en el siglo XXI tendrán un mayor poder para atacar la enfermedad en sus raíces más que en tratar sus síntomas.

La mayoría de los científicos identifica la nueva frontera de la investigación médica de la próxima centuria en el conocimiento básico de la mecánica celular, cómo la vida y la enfermedad actúan en el medio celular. Aun cuando muchos recomiendan la investigación básica como la prioridad máxima en el futuro inmediato, también encuentran avances médicos muy importantes en la prevención, diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades.

El mundo en el año 2000

La dificultad más importante de la salud descansa en el incremento de la edad poblacional. La enfermedad cardiovascular, el cáncer y otras afecciones que tienden a aumentar con la edad, serán los mayores problemas de salud en el año 2000.

En el tercer mundo, las enfermedades infecciosas y la malnutrición serán los mayores problemas de salud. La máxima prioridad será la investigación básica en biología celular y cáncer.

Científicos que trabajan en cáncer, biotecnología y cáncer, predicen que probablemente los Estados Unidos tendrá más de un millón de casos de AIDS para el año 2000. El 61% de los investigadores cree que producirán una vacuna absolutamente efectiva y segura para el año 2010; el 45% piensa que esta vacuna estará lista en los próximos diez años; el 52% considera que la enfermedad será absolutamente curable para el año 2010.

Para el año 2000 el promedio de vida en los Estados Unidos aumentará de 71 a 75 años en los hombres y de 78 a 82 en las mujeres.

La falta de fondos y soporte económico para la investigación será la mayor frustración de la medicina, según el 40% de los científicos.

Cáncer

Los líderes en la investigación prevén una mayor tasa de curación en cáncer: dos de cada tres pacientes serán curados en el año 2000.

La tasa de curación en el cáncer de 50% en la actualidad aumentará al 67% en el año 200; un 31% de los interrogados calcula dicha tasa en un 75% para el comienzo del nuevo siglo.

Para la mayoría de los investigadores el paso fundamental en el tratamiento del cáncer reside en el conocimiento del mecanismo del crecimiento celular y la transformación de la célula normal a célula maligna. Muchos creen que el progreso será lento, enfermedad por enfermedad, más que un descubrimiento que permita controlar todos los diferentes tipos de cáncer.

El 93% de los investigadores considera que la eliminación del hábito de fumar desempeñará un mayor papel en la prevención del cáncer.

Nuevos procedimientos de diagnóstico:

- PET (tomografía por emisión de positrones).
- MRI (resonancia magnética).
- Marcadores genéticos de la susceptibilidad al cáncer y pruebas basadas en anticuerpos monoclonales serán de uso intenso en el año 2000.

En el año 2000 existirá una mayor prevención del cáncer del pulmón y menor en la de otros cánceres: cerebro, próstata, ovario, leucemia.

Unánimemente consideran a una sociedad sin fumadores la mejor estrategia para la prevención del cáncer de pulmón.

Auguran un mayor progreso en el tratamiento de la leucemia en el linfoma no Hogdkin. Menor en el tratamiento de cáncer del hígado, cerebro, páncreas.

El 88% prevé un intenso uso de los anticuerpos monoclonales y policlonales en el tratamiento del cáncer.

Se espera un mayor uso de los trasplantes de médula ósea, linfocinas, citocinas, interleucinas. El 25% de los investigadores contempla un menor empleo de las terapias convencionales: radioterapia y cirugía.

Un 60% cree que en el año 2000 será posible la vacunación contra algunos tipos de cáncer.

Inductores de la diferenciación

Charlotte Friend en 1971, en su laboratorio del Sloan Kettering Institute, observó que sus cultivos de células de eritroleucemia del ratón se habían vuelto rojos en algunos días después de haber agregado dimetil sulfoxido (DMSO), para un propósito diferente. Reconoció que las células leucémicas estaban madurando como células rojas normales de la sangre.

La mayoría de las células cancerosas parece estar relacionada con células normales cuya maduración es detenida en algún momento en la historia natural del desarrollo celular. En tanto que las células normales comienzan su vida como precursores inmaduros (Stem Cells), que luego se diferencian a través de varios estados intermedios hasta la madurez; las células del cáncer no llegan a esta etapa final. En su lugar, continúan proliferando en un estado inmaduro, intermedio.

Los agentes que inducen la diferenciación parecen actuar removiendo el bloqueo molecular que inhibe el compromiso de la célula a cumplir su diferenciación celular terminal.

A menudo el cáncer se desarrolla en tejidos en los cuales la renovación celular, replicación, es parte de la conducta normal. Esto no es cierto para todos los tumores, pero sí para algunos como los cánceres de la sangre, el sistema linfático, el colon.

Las células de la sangre proporcionan un buen modelo del proceso de diferenciación. Como un órgano, la sangre depende de su renovación constante, porque las células sólo viven por un periodo limitado y luego mueren.

El cáncer de la sangre tiene origen en los precursores hematopoyéticos (células que están en el principio del desarrollo celular). A través de varias etapas de diferenciación, bajo el control de factores de crecimiento, estas células normalmente progresan a constituir la progenie que circula en la sangre.

Las células leucémicas se detienen y fallan en responder a las influencias regulatorias normales. Un proceso similar ocurre en el colon.

Como en la sangre, el colon renueva en forma continua su epitelio de superficie; nuevas células epiteliales vienen constantemente de un depósito de células primitivas en el fondo de las criptas colónicas.

El carcinoma del colon parte de una aberración en este proceso de renovación continua.

Uso clínico potencial

Si aceptamos la premisa de que el cáncer representa la pausa de la célula en un estado en el cual debe progresar para producir una progenie madura, una manera de mirar al cáncer desde un punto de vista terapéutico es tratar de impulsar el desarrollo normal. No significa necesariamente que la célula llegue a ser completamente normal.

Sin embargo, si es posible hacer progresar estas células de un estado al siguiente en su diferenciación, puede hacer a la célula menos agresiva y más susceptible a otro tratamiento: la cirugía, la quimioterapia o la radioterapia.

Parece pues que hay por lo menos dos posibilidades de aplicación clínica:

- Los inductores de diferenciación que pueden inducir a la célula neoplásica a comportarse normalmente y por último a morir.
- O puede simplemente cambiar la historia natural del tumor haciéndolo más susceptible a su control o a su curación.

También debemos considerar la posibilidad de que el tratamiento cambie la naturaleza del cáncer en aspectos que todavía no podemos conocer. Por ejemplo, puede inducir cambios en los antígenos de superficie de la célula, haciéndola más susceptible a la reacción inmune del huésped contra el tumor. O puede excitar la regulación por factores normales de crecimiento y hormonas, colocando nuevamente a la célula bajo control fisiológico.

Las implicaciones de este descubrimiento ocasional de la doctora Friend, llamados "inductores de la diferenciación", han sido profundas.

Después de más de 15 años trabajando *in vitro* y en animales, comienzan ahora las primeras pruebas en humanos. Nos enfrentamos a algo que puede ser el umbral de un nuevo tratamiento del cáncer.

Además de cortar o matar tumores, se están explorando vías para abrir las cerraduras que detienen a las células en un estado inmaduro de su desarrollo. Las llaves que abren estas cerraduras se llaman "inductores de la diferenciación". Al inducir a las células a mostrar su capacidad normal de maduración, podemos detener su proliferación y potencialmente convertir tumores malignos en benignos o por lo menos reducir su oncogenicidad.

Los agentes que inducen la diferenciación comprenden un grupo de compuestos relativamente simples; algunos similares al DMS O (polar - planar) parecen ser capaces de inducir la diferenciación. Entre ellos el hexametileno bisacetamida (HMBA) ha sido uno de los más efectivos. Otros inductores han sido identificados.

La actinomicina D induce la diferenciación cuando se administra en dosis menores que aquellas requeridas para efectos citotóxicos.

Entre los sistemas de células humanas estudiadas se incluye la leucemia promielocítica, glicoblastoma multiforme, cáncer del pulmón, linfomas, cáncer de colon, melanomas. Estas células han sido inducidas a continuar su diferenciación terminal con estos agentes.

Esta nueva modalidad constituye un cambio radical en las terapias tradicionales y aun cuando todavía a distancia de suplantar, o mejor, suplementar la cirugía, la quimioterapia o la radioterapia, estos compuestos pueden, con el tiempo, ofrecer una alternativa en el manejo del paciente con ciertas enfermedades neoplásicas.

Para apreciar mejor el potencial para el uso clínico de los inductores de la diferenciación, es preciso observar cuidadosamente qué es una célula neoplásica.

Esto es especulativo, por supuesto. El paso entre el tubo de ensayo y la cama del hospital es largo y difícil. Pero así en el pasado se han logrado grandes cambios que han transformado el mundo de la medicina.

Enfermedad cardiovascular

Los investigadores contemplan la eliminación de las operaciones de coronarias. Serán reemplazadas por los procedimientos de disolución de los coágulos y dilatación de las coronarias (angioplastia).

El 90% predice que los trasplantes de corazón serán preferidos sobre los corazones artificiales.

El punto fundamental en la enfermedad cardiovascular es entender las causas tempranas de la arteriosclerosis, enfermedad degenerativa que estrecha la luz de los vasos sanguíneos, endurece las arterias y les quita elasticidad.

El 90% considera que la prevención hará mucho más que el diagnóstico o el tratamiento en la enfermedad cardiovascular. Cambios en el estilo de vida: ejercicio, nutrición adecuada, no fumar, serán costumbres más generalizadas en el año 2000.

Se usarán más los disolventes de coágulos, los marcadores genéticos de la susceptibilidad a la enfermedad cardiovascular y medicamentos que previenen la arteriosclerosis.

Los regímenes dietéticos bajos en grasa, sodio, colesterol y calorías en general, no fumar, mayor ejercicio y actividad física serán factores que reducirán la incidencia de la enfermedad cardiovascular.

Será mejor el tratamiento del tromboembolismo, las arritmias cardíacas, los infartos del miocardio, la arteriosclerosis, la insuficiencia cardíaca congestiva.

Sistema nervioso central

El área más promisoría es el conocimiento de la biología molecular del cerebro, el conocimiento de la función de los receptores en las células nerviosas, identificación de nuevos neurotransmisores y de las bases biológicas de los trastornos psiquiátricos.

Grandes avances en el tratamiento de la depresión. La mitad de los investigadores proyecta altos niveles de progreso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la epilepsia y la disquinesia tardía, un efecto colateral de algunos antipsicóticos que resulta en movimientos involuntarios de la cara, miembros y músculos del tronco.

Predican una mayor utilización de fármacos que de la psicoterapia. Es casi unánime la creencia, según la cual el psicoanálisis tradicional será poco usado en el año 2000. Es de anotar que la mayoría de los interrogadores es investigadora biomédica del sistema nervioso central.

El desarrollo de mejores medicamentos sin efectos colaterales mejorará mucho el tratamiento de la esquizofrenia y la epilepsia.

Se utilizarán mejores pruebas moleculares, inmunológicas para detectar tempranamente la enfermedad de Alzheimer. Los tratamientos lograrán demorar la pérdida neuronal en las afecciones degenerativas: Alzheimer y Parkinson.

Se usarán otros tratamientos:

- Ingeniería genética.
- Regeneración y crecimiento de los nervios
- Trasplante de tejido cerebral.

La mayoría de los investigadores cree que el uso de tejido cerebral fetal para trasplante cerebral humano será aceptable en el año 2000.

Demencia senil tipo Alzheimer

Es uno de los mayores problemas de salud en países en los cuales aumenta la población de edad avanzada. Lewis, Thomas, el científico y el ensayista, la califican "la enfermedad del siglo". El *Journal de Medicina Británica* la considera "la epidemia silenciosa".

En la actualidad el cuidado de esta enfermedad excede en su costo los 20 billones de dólares por año.

Senilidad, el progreso de deterioro mental que ocurre en los ancianos, no es solamente envejecimiento, sino a menudo el resultado de un proceso patológico idéntico al de la enfermedad de Alzheimer que ocurre antes de la vejez:

1. Alzheimer es una enfermedad relacionada con la edad, pero no es una consecuencia inevitable de la edad. Alzheimer es distinto del normal envejecimiento del cerebro.
2. La declinación intelectual en el Alzheimer está correlacionada con la extensión de los cambios patológicos en el cerebro.
3. Factores genéticos y ambientales desconocidos predisponen al Alzheimer, pero no hay evidencia de que factores psicosociales influyan.

4. Alzheimer cuenta por lo menos para el 55% de los casos de demencia senil y es un gran problema público en los Estados Unidos con cerca de 500.000 personas afectadas. Causa más de 100.000 muertes en el año y su prevalencia se triplica para el año 2000 si no se encuentra prevención o tratamiento efectivo.
5. Una variedad de enfermedades es responsable del 45% restante de los casos de demencia senil. La segunda más importante es la demencia senil asociada con enfermedad vascular, una afección que incluye demencia por infartos múltiples y estados lagunares. Alzheimer no es producida por arteriosclerosis cerebral.
6. Al tratar Alzheimer como una enfermedad y no como una inevitable consecuencia de la edad podemos utilizar las técnicas biomédicas de investigación. Estas investigaciones comienzan a proporcionar los primeros conocimientos de la patología molecular de la enfermedad. Incluyen la identificación de los filamentos helicoidales acumulados en los nudos neurofibrilares y en las placas.

Y un reciente descubrimiento de una temprana y aparente pérdida específica de actividad colinérgica cortical y del contenido de somatostatina, con una reducción de 50 a 90% de la colina-acetiltransferasa cortical.

Demencia senil es un término clínico que describe el síndrome de deterioro mental progresivo, pérdida de la memoria y función cognoscitiva, lo cual resulta en una incapacidad para llevar a cabo las actividades de la vida diaria.

Este síndrome puede ser causado por una variedad de enfermedades pero más comúnmente por una degeneración primaria del cerebro.

Esta degeneración está caracterizada patológicamente por *nudos neurofibrilares* y por *placas neuríticas seniles* en la corteza del cerebro y en el hipocampo, por cambios granulo vasculares y cuerpos de Hirano en el hipocampo.

Estos son los cambios que ocurren en la enfermedad de Alzheimer (1907 - Alois Alzheimer).

Varios estudios indican que las formas seniles y preseniles no pueden diferenciarse sobre la base de los hallazgos clínicos, patológicos o bioquímicos. Los hallazgos son los mismos en microscopio de luz o electrónico.

Enfermedades infecciosas

La mayor prevención se dará en la hepatitis, hemófilos, fiebre tifoidea. Como contraste no se ve progreso en la prevención de los resfriados. Los investigadores también parecen poco optimistas en la prevención de enfermedades transmitidas

sexualmente: herpes, AIDS, clamidia. Prevén una vacuna efectiva para el año 2010 contra el AIDS. Las vacunas obtenidas por ingeniería genética y las pruebas basadas en anticuerpos monoclonales serán intensamente usadas en el año 2000.

En el tercer mundo, el control de la malaria es la máxima prioridad en enfermedades infecciosas. En los países desarrollados, el AIDS.

El 98% de los investigadores espera que los antivirales estarán en amplio uso para el año 2000.

Nutrición

El problema fundamental en nutrición será el metabolismo y la regulación metabólica, estableciendo cómo actúan los nutrientes a nivel celular.

La mayor investigación se orienta a la nutrición de la madre y el niño y a la creación de alimentos más ricos en nutrientes y resistentes a la sequía, a los microorganismos y a los insectos.

La investigación en nutrición realizará sus mayores progresos en la reducción de la mortalidad infantil y la morbilidad, especialmente en los prematuros en infantes de bajo peso.

La nutrición tendrá un papel importante en la prevención del cáncer (alimentos que contienen fibra) y de la enfermedad cardiovascular (bajo colesterol).

La mayoría no cree que los suplementos vitamínicos tengan mayor papel en la prevención del cáncer.

Biotecnología

El desarrollo de vacunas por ingeniería genética es el área más prometedora en la investigación, las cuales tendrán el mayor impacto en el tratamiento médico.

Los investigadores ven su progreso en la prevención y tratamiento de AIDS, hepatitis y malaria, e igualmente en el cáncer y leucemia.

La mayoría cree que los riesgos de la investigación por ingeniería genética han sido exagerados y no ven necesidad de regulaciones más estrictas. El 62% piensa que es importante preservar una diversidad genética natural a través de bancos de genes vegetales y animales.

El área más prometedora de la investigación en biotecnología será una mayor comprensión de cómo funcionan los genes.

En el uso aplicado, el desarrollo de vacunas por ingeniería genética es una de las áreas más promisorias y tendrán el mayor impacto en el tratamiento médico.

Los investigadores en biotecnología contemplan avances en el tratamiento del AIDS a través de productos obtenidos por biotecnología. Los más inmediatos se ven en el área de prevención y tratamiento de la hepatitis y la malaria. También en el tratamiento de leucemia y linfomas.

Sin duda la ingeniería genética tendrá su mayor impacto en el cáncer que en cualquier otra enfermedad.

En el cáncer, el conocimiento de la etiología molecular del crecimiento celular y de los oncogenes constituirá el mayor avance de la bioingeniería.

En cuanto a trasplante de órganos el mayor avance de la bioingeniería será el mejor conocimiento del sistema inmune. Esto se obtendrá con el desarrollo de medicamentos que combatan el sistema normal de rechazo.

En cuanto a la enfermedad cardiovascular el mayor avance se obtendrá por el mejor conocimiento de las razones moleculares para el depósito de lípidos y colesterol en las paredes de los vasos.

Los científicos se encuentran divididos sobre el hecho de la terapia genética directa en los casos de severos defectos congénitos si dicha terapia requiere alterar la línea germinal de estos individuos así tratados.

Riesgos y regulación de la ingeniería genética

La mayoría de los investigadores está satisfecha con las regulaciones que controlan los riesgos y beneficios de la ingeniería genética. El 86% cree que los riesgos y beneficios de la ingeniería genética han sido exagerados. El 62% considera que es importante preservar una diversidad genética a través de bancos de genes vegetales y animales.

Biotecnología y cáncer

Los mayores avances resultarán del conocimiento de la etiología molecular. Los genes y los productos de los genes involucrados en el desarrollo del cáncer, el control del crecimiento y el control de la diferenciación.

El conocimiento del control de los procesos del crecimiento celular y del papel de las interacciones celulares, incluyendo los mecanismos de invasión celular a los tejidos vecinos. Las células del cáncer deben comunicarse con sus vecinos, dando y recibiendo señales que pueden ser inductivas o supresivas.

La identificación de algunas anomalías de los genes que causan cáncer.

Si se entiende la bioingeniería como biología molecular se conocerá mejor el crecimiento celular. El cáncer podrá ser dividido en diferentes tipos y habrá un sistema para atacar cada uno por separado.

Uno de los grandes avances ya ha ocurrido: las mutaciones en genes específicos causan cáncer. La epidemiología puede ser importante: como los eventos en el ambiente que hacen que estas mutaciones ocurran. La caracterización de los factores de crecimiento y sus receptores.

Biotechnología y trasplante de órganos

El mayor avance consistirá en el control de la respuesta inmune, es decir, un método para controlar el rechazo. Moléculas del tipo de las linfoquinas que suprimirá el sistema inmune de tal manera que no responda ante el trasplante. Estas linfoquinas supresivas serán moléculas naturales del tipo de las que deben estar presentes durante el embarazo y que impiden que la madre no rechace el feto.

Será precisa la identificación de los genes involucrados en el reconocimiento del ser propio y de lo extraño. La biología básica del sistema inmune requiere más investigación. Nuestro conocimiento es tan primitivo que tenemos muy poca idea de lo que es la tolerancia, la capacidad de recepción del trasplante. Esto requiere trabajo básico, identificar genes, clonarlos y estudiar su mecanismo de acción.

Suprimir selectivamente los linfocitos que reconocen el tejido trasplantado como foráneo y luego destruirlo. Subsiguientemente adaptar al huésped para modificar sus linfocitos.

Para algunos, el avance más importante sería entender el proceso de regeneración. Esto sería más valioso que el trasplante. Lo haría obsoleto. Esta es una meta biológica que sólo es perseguida en niveles inferiores.

Biotechnología y enfermedad cardiovascular

El mejor avance tendrá que ver con la aterosclerosis, ya sea controlando el metabolismo del colesterol o buscando algo que interfiera con la patología inicial a nivel de la célula endotelial, interferir la respuesta al metabolismo lipoproteico patológico.

Será posible entonces revertir la aterosclerosis, específicamente la formación de placas, no sólo detener la mayor acumulación sobre las paredes arteriales. Podrán obtenerse enzimas y compuestos para disolver las placas.

Los pacientes tendrán conceptos más claros sobre los efectos del colesterol, de los diferentes defectos asociados con él, los efectos de la dieta y de la predisposición genética.

El control de los lípidos en la sangre a través de fármacos que controlen su metabolismo y su excreción.

La regulación del colesterol y su absorción por el intestino. Su procesamiento a través de las células y luego los mecanismos de excreción.

Implantes médicos

Para el año 2000 será común el uso de implantes artificiales: sistemas de infusión implantables en el organismo, ayudas auditivas implantables, sangre artificial, implantes de banco de huesos.

La mayor investigación se orienta a la obtención de materiales no inmunogénicos, materiales no rechazables por el sistema inmune del organismo. Medicamentos y bombas de infusión implantables en el organismo. Especialmente para el tratamiento de la artritis, diabetes, sordera, defectos hormonales, enfermedad cardiovascular.

Rodillas artificiales, cadera, piel, sangre, implantes peneanos, bancos de huesos serán más usados.

Referencias

1. Medicine in the next century. The Bristol Myers Report, March, 1987. Louis Harris and Associates, Inc.
2. American Journal of Medicine 1987;82:79-97 (enero). (Oncogénesis Microbial).
3. BISHOP JM. Cellular oncogenes and retroviruses. Ann Rev Biochem 1984;52:301-354.
4. Cancer of the colon and rectum: Summary of a public attitude. Survery. CA 1983;33:359-365.
5. CUTLER SJ, YOUNG JL, Jr (eds.). Third national cancer survey incidence data. Natl Cancer Inst Monogr 1975;41:1-454.
6. GOLDFARB M, SHIMIZU K, PERUCHO M, *et al.* Isolation and preliminary characterization of a human transforming gene from T24 bladder carcinoma cells. Nature 1982;296:404-409.
7. New England Journal of Medicine: (octubre 23) (Virus del papiloma y cáncer genital). 1986;315:1052-1058
8. PERUCHO M, HANAHAN D, WIGLER M. Genetic and physical linkage of exogenous sequences in transformed cells. Cell 1980; 22:309-317.
9. TERRY R, KATZMAN R. The Neurology of agein. Philadelphia. F.A. Davis Co, 1983, Charter 3 p. 51.
10. Science 1987; 235:305-311 (enero 16). (Genética Molecular del Cáncer).

11. Scientific American, diciembre 1986 (Retrovirus). Enero 1987 (Virus del sida).
12. SILVERBERG E, LUBERA J. Cancer Statistics CA 1986;36:9-25.
13. Survey of physicians attitudes and practices in early cancer detection. CA 1985;35:197-213.
14. VARMUS HE. Recent evidence for oncogenesis by insertion mutagenesis and gene activation. Cancer Surv 1982;2:301-319.
15. VARMUS HE. The molecular genetics of cellular oncogenes. Ann Rev Genet 1984;18:553-612.